



⑧ BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENTAMT

Offenlegungsschrift

⑩ DE 43 29 970 A 1

⑤ Int. Cl. 5:

C 07 D 487/04

C 07 D 257/04

C 07 D 233/61

A 61 K 31/645

// (C07D 487/04,

241:00,235:00)

DE 43 29 970 A 1

⑪ Aktenzeichen: P 43 29 970.9

⑫ Anmeldetag: 4. 9. 93

⑬ Offenlegungstag: 6. 10. 94

⑩ Innere Priorität: ⑯ ⑯ ⑯

31.03.93 DE 43 10 521.1

⑪ Anmelder:

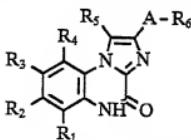
BASF AG, 67063 Ludwigshafen, DE

⑫ Erfinder:

Treiber, Hans-Jörg, Dr., 68782 Brühl, DE; Behl, Berthold, Dr., 67117 Limburgerhof, DE; Hofmann, Hans Peter, Dr., 67117 Limburgerhof, DE

⑩ Neue imidazolo-chinoxalinone, ihre Herstellung und Verwendung

⑪ Es werden neue imidazolo-chinoxalinone der Formel I



worin A und R₁-R₆ die in der Beschreibung angegebene Bedeutung besitzen, sowie deren Herstellung beschrieben. Die Verbindungen eignen sich zur Bekämpfung von Krankheiten.

DE 43 29 970 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 08.94 408 040/543

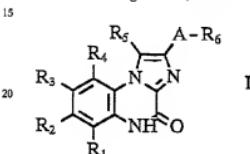
Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Imidazolo-chinoxalinone, Verfahren zu deren Herstellung, sowie deren Verwendung zur Bekämpfung von Krankheiten.

5 In den DE-OS 30 04 750 und DE-OS 30 04 751 werden eine Reihe von Imidazolo-chinoxalinonen Substanzen beschrieben, die antiallergische Wirkungen besitzen. Ferner sind substituierte Imidazolo-chinoxalinone als Phosphodiesterasehemmer bzw. Herz-Kreislaufbeeinflussende Mittel in US 5 166 344 (= EP 400 583) beansprucht.

10 Auf dem ZNS-Sektor sind in US 5 163 196 (= EP 518 530) verschiedene Heterocyclen, darunter auch einige Imidazolo-chinoxalinone genannt, die eine Wirkung als Antagonisten der excitatorisch wirkenden Aminosäuren (EAA-Antagonisten) entfalten. Ferner sind in der US 5 182 386 Imidazolo-chinoxaline beschrieben, die Antagonisten oder inverse Agonisten des GABA-Rezeptors darstellen und zur Bekämpfung von Angstzuständen, Schlafstörungen, Krampfzuständen sowie zur Verbesserung des Gedächtnisses dienen können.

Es wurde nun gefunden, daß neue Imidazolo[1,2-a]chinoxalinone der Formel I,



25

worin

A eine gesättigte oder ungesättigte Alkyengruppe mit 1—5 C-Atomen oder eine Bindung ist,
R₅ eine Aldehydgruppe oder eine Carboxylgruppe, die in Form ihres Salzes mit einem physiologisch verträglichen Amin- oder Metallkation vorliegen kann, den Rest COOR₇, wobei R₇ einen C₁—C₆-Alkyrest, eine Cycloalkylgruppe mit 3—8 C-Atomen im Ring, einen Benzylrest, einen der Reste —(CH₂)_n—OR₈ in denen n für die Zahl 2—4 und R₈ für eine C₁—C₃-Alkygruppe stehen, eine C₁—C₄-Hydroxalkyl-, C₁—C₄-Alkylcarbonyl-, Nitrilo-, Tetrazolyl-, Carbonylaminotetrazol-, eine Aldoxim-, eine C₁—C₃-Alkoxyaldoxim-, oder eine gegebenenfalls substituierte Carbamoylgruppe darstellt, bedeutet und

R₁—R₄ die gleich oder verschiedene sind und Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatome, Trifluormethyl-, Trifluormethoxy-, Cyano-, Nitro-, Amino-, C₁—C₆-Alkanolamino, C₁—C₃-Alkyl-, C₁—C₅-Alkoxy-, Mono- oder Diakylamino-, C₁—C₆-Alkylthio-, C₁—C₆-Alkylsulfonyl-, C₁—C₆-Alkylsulfonyl-, Aminosulfonyl-, Di-C₁—C₆-alkylaminosulfonyl oder C₁—C₄-Alkoxycarbonylgruppen bedeuten,
R₆ ein Wasserstoffatom, eine C₁—C₅-Alkygruppe oder eine gegebenenfalls durch Chlor, Fluor, Trifluormethyl oder C₁—C₄-Alkyl substituierte Phenylgruppe bedeutet,

40 wobei jedoch nicht gleichzeitig

A eine Bindung

R₆ eine Carboxyl-, Ethoxycarbonyl-, Hydroxymethyl-, Aldehyd-, Tetrazolyl-, Carbonsäureamid oder 5-Aminotetrazolylgruppe,
R₁, R₄, R₅ Wasserstoffatome und

45 R₂ und R₃ identisch oder Chlor- oder Bromatome in der 7- und 8-Stellung sein können.

Neue, hochwirksame Antagonisten der sogenannten excitatorisch wirksamen Aminosäuren (EAA-Antagonisten) darstellen. Sie sind daher besonders zur Therapie von neurologischen Störungen geeignet.

Bevorzogene Verbindungen sind solche, die im Benzolring als Substituenten R₂—R₄ eine oder zwei elektronenziehende Substituenten, wie Halogenatome, Nitro-, Sulfonamido-, Trifluormethyl oder Trifluormethoxygruppen tragen.

50 Im Imidazolring ist die bevorzugte Substitution in R₅ durch eine Methyl-, Ethyl- oder Phenylgruppe gegeben, wogegen R₆ vorzugsweise eine direkt mit dem Ring oder mit einer Ethylenkette verknüpfte (A = Bindung) Carbonsäure- oder Carbonestergruppe darstellt.

Die Carbonsäuren können in ähnlicher Weise in ihre Metallsalze oder mit Ammoniak oder geeigneten organischen Stickstoffbasen in physiologisch verträgliche Ammoniumsalze überführt werden.

Als besonders bevorzugt sind folgende Verbindungen zu nennen:

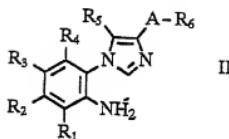
55

a. 4,5-Dihydro-7-chlor-1-methyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure
b. 4,5-Dihydro-1-methyl-7-nitro-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure
c. 4,5-Dihydro-1-methyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure
d. 4,5-Dihydro-7,8-dichlor-1-methyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure
e. 4,5-Dihydro-8-chlor-1-methyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure
f. 4,5-Dihydro-8-chlor-1-isopropyl-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure
g. 4,5-Dihydro-8-chlor-1-methyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäureethyl-ester
h. 4,5-Dihydro-1-methyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäureethylester
i. 4,5-Dihydro-isopropyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure
j. 4,5-Dihydro-1-methyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-acrylsäure

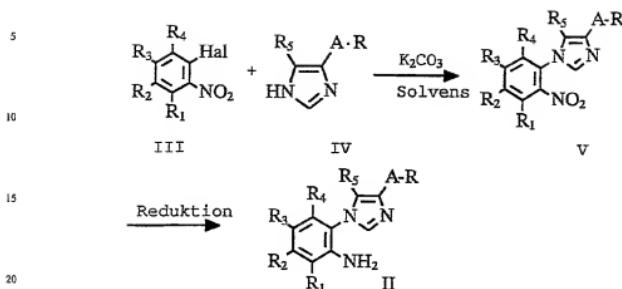
k. 4,5-Dihydro-8-chlor-1-ethyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäuremethylester
 L. 4,5-Dihydro-8-chlor-1-ethyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure
 m. 4,5-Dihydro-1-methyl-1-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-propionsäure
 n. 4,5-Dihydro-8-chlor-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure
 o. 4,5-Dihydro-1-phenyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäureethylester
 p. 4,5-Dihydro-1-phenyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure
 q. 4,5-Dihydro-1-methyl-8-nitro-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäureethylester
 r. 4,5-Dihydro-1-methyl-8-nitro-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure
 s. 4,5-Dihydro-1-methyl-8-nitro-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-propionsäuremethylester
 t. 4,5-Dihydro-1-methyl-8-nitro-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-propionsäure
 u. 4,5-Dihydro-1-methyl-7-nitro-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-propionsäure
 v. 4,5-Dihydro-8-chlor-1-methyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-propionsäureethylester
 w. 4,5-Dihydro-8-chlor-1-methyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-propionsäure
 x. 4,5-Dihydro-1-phenyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-propionsäure
 y. 4,5-Dihydro-8-chlor-1-methyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-propionsäureethylester

Die Herstellung der Verbindungen der Formel I kann in an sich bekannter Weise nach verschiedenen Methoden durchgeführt werden.

Analog dem in EP 400 583 beschriebenen Verfahren kann man ein Imidazol der Formel II



Schema I



Es ist bekannt, daß sich ortho-halogensubstituierte Nitrobenzole mit am Stickstoffatom N nicht substituierten Imidazolen in geeigneten Lösungsmitteln, wie Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Acetonitril bei Temperaturen zwischen 0 und 140°C und unter Basenzusatz, z. B. Kaliumcarbonat, umsetzen lassen.

Es ist weiter bekannt, daß die Substitution des Halogenatoms durch 4- und 4,5-disubstituierte Imidazole so erfolgt, daß der nucleophile Angriff an dem am wenigsten sterisch gehinderten N-Atom des Imidazols erfolgt, so daß in diesem Falle einheitliche Produkte entstehen.

Die Reduktion der Nitroverbindungen kann in an sich bekannter Weise beispielsweise durch katalytische Hydrierung mit Palladium oder Nickelkatalysatoren oder auch mit Zinn-II-chlorid erfolgen.

o-Halogen-nitrobenzole der Formel III sind käuflich erhältlich oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden.

Verbindungen der Formel I, worin R₆ eine Hydroxyalkyl-, Aldehyd-, Oxim- oder Oximethergruppe bedeutet, werden durch die nachfolgend beschriebenen Operationen hergestellt: Diese bestehen darin, daß man Verbindungen der Formel I, in denen R₆ eine Carbonsäureestergruppe bedeutet, reduziert, so daß Verbindungen der Formel I erhalten werden, in welcher R₆ eine Hydroxyalkylgruppe darstellt.

Diese Reduktion kann mit Hilfe eines komplexen Metallhydrids, wie beispielsweise Lithiumborhydrid, in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Ether oder Tetrahydrofuran durchgeführt werden. Die Reduktion wird vorzugsweise bei erhöhter Temperatur, besonders beim Siedepunkt des Lösungsmittels durchgeführt.

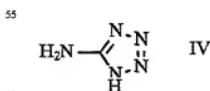
Falls erwünscht, können diese Hydroxyalkylverbindungen durch Oxidation mit Hilfe eines Oxidationsmittels wie Chromoxid oder Mangandioxid, in Aldehyde der Formel I (R₆ = Aldehydgruppe) überführt werden.

Oxime und Oximether können aus den Aldehyden der Formel I durch Umsetzung mit Hydroxylamin und Hydroxylamin-O-Alkylenthern erhalten werden.

Verbindungen der Formel I in welcher R₆ eine gegebenenfalls substituierte Carbamoyl- oder eine Carbonylaminotetrazolgruppe bedeutet, werden dadurch erhalten, daß man eine Säure oder deren aktivierte Form der Formel I, wobei R₆ einen Carbonsäureester darstellt, mit Ammoniak, substituierten Aminen oder 5-Amino-tetrazol umsetzt.

Für diese Umsetzung wird entweder das Säurechlorid eingesetzt oder die Umsetzung wird in Gegenwart von Carbonyldiimidazol bewirkt. Bevorzugt wird hierbei in Dimethylformamid gearbeitet.

Verbindungen der Formel I mit einem Carbonylaminotetrazolrest für R₆ (R₆ = CO-NH-CH₂NH₂) können nach bekannten Methoden durch Kondensation der zugrundeliegenden Carbonsäure mit 5-Aminotetrazol der Formel IV



erhalten werden. Die Reaktion wird in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, wie beispielsweise Methylenchlorid, Dioxan, Tetrahydrofuran oder Dimethylformamid, bevorzugt in Anwesenheit eines aus der Peptidchemie bekannten Kondensationsreagens, wie N,N'-Carbonyldiimidazol oder N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, bei Temperaturen von 20°C bis 120°C durchgeführt.

Falls in den Ausgangsverbindungen die Substituenten R₁ und R₂ noch nicht vorhanden sind, können diese auch nachträglich eingeführt werden. Das kann durch eine elektrophile aromatische Substitution einer erhaltenen Verbindung der Formel I, in der R₁ und/oder R₂ Wasserstoffatome bedeuten, nach an sich bekannten Methoden

geschehen, wie sie beispielsweise in Houben-Weyl Bd. X/1, S. 471 ff., Bd. IX, S. 572 ff., und Bd. V/3, S. 873, beschrieben sind.

Ein Verfahren zur Herstellung von Nitroverbindungen der Formel I worin R_1 , R_4 – R_6 und A die oben genannte Bedeutung haben und R_2 oder R_3 Wasserstoffatome, Nitro- oder Alkylgruppen bedeuten, wobei mindestens einer der Reste R_2 oder R_3 eine Nitrogruppe sein muß, ist dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I, in welcher R_1 , R_4 – R_6 und A die oben genannte Bedeutung haben und R_2 oder R_3 Wasserstoffatome oder Alkylgruppen bedeuten, wobei mindestens einer der Reste R_2 oder R_3 ein Wasserstoffatom sein muß, mit Salpetersäure oder Schwefelsäure-Kaliumnitrit bei tiefer Temperatur nitrirt. Als vorteilhaft hat sich dabei das Arbeiten mit konzentrierter Salpetersäure bei 0°C ergeben.

Die Synthese von Verbindungen der Formel I, worin R_1 – R_5 und A die oben genannte Bedeutung haben und R_6 einen Tetrazolylrest bedeuten, erfolgt nach an sich bekannten Methoden, wie sie beispielsweise in Synth. 1973, 80 beschrieben sind, durch Umsetzung der Nitrile mit Stickstoffwasserstoffsäure oder einem ihrer Salze, beispielsweise mit Alkali- oder Erdalkaliziden, gegebenenfalls in Anwesenheit von Lewissäuren wie Aluminium- und Zinchlorid oder von Ammoniumchlorid. Bevorzugt ist die Kombination von Natriumazid mit Ammoniumchlorid. Im allgemeinen wird die Reaktion in Anwesenheit eines inerten Lösungsmittels wie Benzol, Tetrahydrofuran oder Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 150°C durchgeführt. Die Tetrazolylverbindungen sind stark sauer und können in üblicher Weise in ihre Salze mit physiologisch verträglichen Amin- oder Metallkationen überführt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen I eignen sich als Arzneimittelwirkstoffe für die Humanmedizin und können zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen und neurotoxischer Störungen des zentralen Nervensystems sowie zur Herstellung von Spasmolytika, Antiepileptika, Anxiolytika und Antidepressiva verwendet werden.

Die pharmakologische Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen I wurde an isoliertem Membranmaterial von Rattengroßhirnen untersucht. Hierzu wurde das Membranmaterial in Gegenwart der erfindungsgemäßen Verbindungen mit den radioaktiv markierten Substanzen ^3H -2-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure (^3H -AMPA) und ^3H -2-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure (^3H -AMPA) und ^3H -5,7-Dichlorkynurensäure behandelt, wobei sich diese an spezifische Rezeptoren (AMPA- bzw. NMDA-Rezeptor (N-Methyl-D-aspartat)) binden. Anschließend wurde durch Scintillationszählung die Radioaktivität der behandelten Membranen gemessen. Über die gebundene Radioaktivität ließen sich die Mengen an gebundener ^3H -AMPA und ^3H -5,7-Dichlorkynurensäure, bzw. jeweils die verdrängten Mengen dieser radioaktiv markierten Substanzen bestimmen. Die sich daraus ergebende Dissoziationskonstante K_d (I = Inhibitor), welche ein Maß für die Verdrängungswirkung des erfindungsgemäßen Wirkstoffs ist, wurde durch iterative nichtlineare Regressionsanalyse mit dem Statistical Analysis System (SAS) an einem IBM-Rechner, ähnlich dem Programm "Ligand" von P.J. Munson oder D. Rodbard (Analytical Biochem. 107, 220 (1980), Ligand: Versatile Computerized Approach for Charakterization of Ligand Binding Systems) ermittelt.

Folgende In-Vitro-Untersuchungen wurden durchgeführt:

1. Bindung von ^3H -2-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxanol-propionsäure (^3H -AMPA)

Für die Präparation des Membranteils wurden frisch entnommene Rattengroßhirne zusammen mit dem ca. 15fachen Volumen einer Pufferlösung A aus 30 mM α,α,α -Tris-(hydroxymethyl)-methylamin-Hydrochlorid (TRIS-HCl) und 0,5 mM Ethylenediaminetetraessigsäure (EDTA) – pH 7,4 – mittels eines Ultra-TURRAX-Rührers homogenisiert. Nach Abtrennung der überstehenden Flüssigkeit wurde das im Bodensatz enthaltene proteinhaltige Membranmaterial dreimal durch Suspendieren in der Pufferlösung A und anschließendes, jeweils 20 min Zentrifugieren bei 48 000 g gewaschen. Danach wurde das Membranmaterial in einem 15fachen Volumen der Pufferlösung A suspendiert und 30 min bei 37°C inkubiert. Anschließend wurde das Proteinmaterial zweimal durch Zentrifugieren und Suspendieren gewaschen und bis zur Verwendung bei -70°C eingefroren.

Für den Bindungstest wurde das bei 37°C aufgetauta Proteinmaterial zweimal durch Zentrifugieren bei 48 000 g (20 min) und anschließendes Suspendieren in einer Pufferlösung B aus 50 mM TRIS-HCl, 0,1 M Kaliumthiocyanat und 2,5 mM Calciumchlorid – pH 7,1 – gewaschen. Anschließend wurden 0,25 mg Membranmaterial, 0,1 μCi ^3H -AMPA (60 Ci/mmol) sowie Verbindung I in 1 ml Pufferlösung B gelöst und 60 min auf Eis inkubiert. Die inkubierte Lösung wurde über einen CFP/B-Filter (Firma Whatman), der zuvor mindestens 2 h mit einer 0,5%igen wässrigen Lösung von Polyethylenimin behandelt worden war, filtriert. Anschließend wurde das Filtrat mit 5 ml kalter Pufferlösung B gewaschen, um gebundene und freie ^3H -AMPA voneinander zu trennen. Nach Messung der Radioaktivität der gebundenen ^3H -AMPA im Membranmaterial durch Scintillationszählung wurde durch Auswertung der Verdrängungskurven mittels Regressionsanalyse der K_d -Wert bestimmt.

2. Bindung von ^3H -5,7-Dichlorkynurensäure

Für die Präparation des Membranmaterials wurden frisch entnommene Rattengroßhirne zusammen mit dem 10fachen Volumen einer Pufferlösung A' aus 50 mM TRIS-HCl und 10 mM EDTA – pH 7,4 – homogenisiert. Die Suspension wurde 20 min bei 48 000 g zentrifugiert. Nach Abtrennung der überstehenden Flüssigkeit wurde das im Bodensatz enthaltene Membranmaterial zweimal durch Suspendieren in der Pufferlösung A' und anschließendes jeweils 20minütiges Zentrifugieren und Suspendieren gewaschen. Nach erneutem Suspendieren der Membrane in der Pufferlösung A' und Einfrieren in flüssigem Stickstoff wurde die Suspension wieder bei 37°C aufgetaut und nach einem weiteren Waschvorgang 15 min bei 37°C inkubiert.

Anschließend wurde das Proteinmaterial viermal durch Zentrifugieren und Suspendieren gewaschen und bis zur Verwendung bei -70°C eingefroren.

Für den Bindungstest wurde das bei 37°C aufgetaute Proteinmaterial zweimal durch Zentrifugieren bei 48 000 g (20 min) und anschließendes Suspendieren in einer Pufferlösung B' aus 50 mM TRIS-HCl – pH 7,4 – gewaschen. Anschließend wurden 0,15 mg Membranmaterial, 0,3 µCi ³H-5,7-Dichlorkynurensäure (16 Ci/mmol) sowie Verbindung I in 1 ml Pufferlösung B' gelöst und 30 min auf Eis inkubiert. Die inkubierte Lösung wurde 5 2 min bei 150 000 g zentrifugiert. Nach Abtrennung der überstehenden Flüssigkeit wurden die Bodensätze zweimal mit je 1,5 ml kalter Pufferlösung B' suspendiert. Nach Messung der Radioaktivität der an die Membranen gebundenen ³H-5,7-Dichlorkynurensäure im Bodensatz ergab sich der K_i-Wert durch Auswertung der Verdrängungskurven mittels der Regressionsanalyse.

Die Herstellung der Arzneimittelzubereitungen erfolgte in üblicher Weise, z. B. durch Vermischen des Wirkstoffes mit den anderen üblichen Trägerstoffen und Verdünnungsmitteln.

10 Die Arzneimittelzubereitungen können in verschiedenen Applikationsweisen verabreicht werden, wie peroral, parenteral, subkutan, intraperitoneal und topisch. So sind Zubereitungsformen wie Tabletten, Emulsionen, Infusions- und Injektionslösungen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotions, Puder und Sprays möglich.

15 Die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen enthalten neben den üblichen Arzneimittelhilfsstoffen eine therapeutisch wirksame Menge der Verbindung I. Für die lokale äußere Anwendung, z. B. in Puder und Salben, können die Wirkstoffe in den üblichen Konzentrationen enthalten sein. In der Regel sind die Wirkstoffe in einer Menge von 0,001 bis 5 Gew.-%, vorzugsweise 0,02 bis 0,5 Gew.-% enthalten.

20 Bei der inneren Anwendung werden die Präparationen in Einzeldosen verabreicht. In einer Einzeldosis werden pro kg Körpergewicht 0,1 bis 50 mg, vorzugsweise 0,1 bis 10 mg Wirkstoff gegeben. Die Zubereitungen können täglich in einer oder mehreren Dosierungen je nach Art und Schwere der Erkrankungen verabreicht werden. Die Tagesdosis liegt in der Regel bei 0,1 bis 20 mg pro kg Körpergewicht bei oraler Gabe bzw. 0,01 bis 10 mg pro kg Körpergewicht bei parenteraler Gabe.

25 Entsprechend der gewünschten Applikationsart enthalten die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen neben dem Wirkstoff die üblichen Trägerstoffe und Verdünnungsmittel. Für die lokale äußere Anwendung können pharmazeutisch-technische Hilfsstoffe, wie Ethanol, Isopropanol, oxethyliertes Ricinusöl, oxethyliertes hydriertes Ricinusöl, Polyacrylsäure, Polyethylenglykol, Polyethylenglykolsestarat, ethoxylierte Fettsäkohole, Paraffinöl, Vaseline und Wollfett verwendet werden. Für die innere Anwendung eignen sich z. B. Milchzucker, Propylenglykol, Ethanol, Stärke, Talc und Polyvinylpyrrolidon.

30 Ferner können Antioxidationsmittel wie Tocopherol und butyliertes Hydroxyanisol sowie butyliertes Hydroxytoluol, geschmacksverbessernde Zusatzstoffe, Stabilisierungs-, Emulgier- und Bleichmittel enthalten sein.

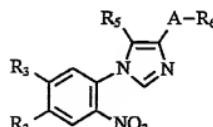
35 Die neben dem Wirkstoff in der Zubereitung enthaltenen Stoffe sowie die bei der Herstellung der pharmazeutischen Zubereitung verwendeten Stoffe müssen toxikologisch unbedenklich und mit dem jeweiligen Wirkstoff verträglich sein.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung näher.

35 Beschreibung der Versuche

A. Herstellung der Ausgangsprodukte

40 a. 1-(2-Nitrophenyl)-imidazol



1) 1-(2-Nitro-4-trifluormethylphenyl)-5-carbethoxy-4-methyl-imidazol

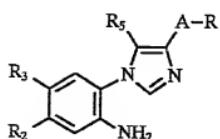
55 Eine Mischung von 10,45 g (0,05 Mol) 2-Fluor-4-trifluormethylnitrobenzol, 7,7 g (0,05 Mol) 4-(5)-Carbethoxy-5(4)-methylimidazol und 13,8 g Kaliumcarbonat wurden in 100 ml Acetonitril 4 h unter Röhren zum Sieden erhitzt.

60 Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde mit 1000 ml Wasser versetzt, mit 250 ml Methylenechlorid extrahiert und die Methylenchloridphase mit Magnesiumsulfat getrocknet. Die getrocknete Lösung wurde eingedampft und der Rückstand durch Anreiben mit Ether zur Kristallisation gebracht. Die Substanz ist für die nachfolgenden Umsetzungen gentigend rein. Ausbeute: 11,4 g (66% d. Th.) Fp: 142 – 144°C

65 Durch Variation des Nitrobenzolderivates, des Imidazols, des Lösungsmittels, der Temperatur und der Reaktionszeit wurden die nachfolgenden Verbindungen erhalten.

Nr.	R ₂	R ₃	R ₅	A	R ₆	F _{p.} °C
2)	H	H	CH ₃	-	COOEt	94-96
3)	H	CH ₃	CH ₃	-	COOEt	110
4)	H	F	CH ₃	-	COOEt	122-124
5)	H	H	H	CH ₂	COOEt	Öl
6)	Cl	H	CH ₃	-	COOEt	112-115
7)	CF ₃	Cl	CH ₃	-	COOEt	118-119
8)	Cl	H	H	-	COCH ₃	151
9)	CF ₃	H	CH ₃	-	COOEt	142-144
10)	H	i-BuO	CH ₃	-	COOEt	65
11)	Cl	Cl	CH ₃	-	COOEt	152
12)	H	H	C ₂ H ₅	-	COOMe	110-113
13)	COOEt	H	CH ₃	-	COOEt	119
14)	CF ₃	H	i-C ₃ H ₇	-	COOEt	Öl
15)	CF ₃	Cl	C ₂ H ₅	-	COOMe	142-144
16)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-	COOEt	128-132
17)	CF ₃	H	CH ₃	-CH=CH-	COOMe	168-172
18)	Cl	Cl	H	-	COOMe	160-163
19)	CF ₃	H	H	-	COOMe	146-150
20)	NO ₂	H	CH ₃	-	COOEt	128-131
21)	CF ₃	Cl	H	-	COOMe	99-103
22)	F	Br	CH ₃	-	COOEt	140-145
23)	Br	CH ₃	CH ₃	-	COOEt	133-134
24)	Br	H	CH ₃	-	COOEt	125-130
25)	H	Cl	CH ₃	-CH=CH-	COOEt	128-129
26)	CF ₃	Cl	H	-CH ₂ -	COOEt	122-123
27)	CF ₃	H	C ₆ H ₅	-CH=CH-	COOEt	164-165
28)	CF ₃	Cl	CH ₃	-CH=CH-	COOEt	208-209
29)	CF ₃	H	CH ₃	-CH=CH-	COOMe	168-173
30)	(CH ₃) ₂ NSO ₂ H		CH ₃	-	COOEt	248-250
31)	CF ₃	H	C ₆ H ₅	-	COOEt	138-141
32)	CF ₃ O	H	CH ₃	-	COOEt	98-101
33)	CH ₃ CONH	H	CH ₃	-	COOEt	129-134
34)	i-Bu	H	CH ₃	-	COOEt	Öl
35)	CF ₃	Cl	CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	COOEt	185-190
36)	Cl	(6-Cl)	CH ₃	-	COOEt	143-144
37)	F	Br	CH ₃	-	COOEt	133-134

b. 1-(2-Aminophenyl)-imidazole



1) 1-(2-Amino-4-trifluoromethylphenyl)-5-carbethoxy-4-methyl-imidazol

11,6 g (0,034 Mol) 1-(2-nitro-4-trifluoromethylphenyl)-5-carbethoxy-4-methylimidazol (vgl. Aa) wurden mit 2 g Palladium-Kohle-Katalysator (10% Pd) in 100 ml Ethanol bei Raumtemperatur unter Atmosphärendruck hydriert. Nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme wurde die vom Katalysator befreite Lösung im Vakuum eingedampft und der verbleibende Rückstand mit etwas Ether zur Kristallisation gebracht. Ausbeute: 9,8 g (93% d. Th.)
Fp.: 189–190°C

In analoger Weise wurden die nachstehend aufgeführten Verbindungen erhalten, wobei für chlorhaltige Verbindungen Raney-Nickel als Katalysator verwendet wurde.

Nr.	R ₂	R ₁	R ₃	A	R ₅	F _{D.} °C
15	2)	H	CH ₃	–	COOEt	139
	3)	H	CH ₃	–	COOEt	123
	4)	H	CF ₃	–	COOEt	188
20	5)	H	H	E	CH ₂	COOEt 61
	6)	Cl	H	CH ₃	–	COOEt 165
	7)	CF ₃	Cl	CH ₃	–	COOEt 202–205
	8)	Cl	H	E	–	COCH ₃ 210
25	9)	H	i-BuO	CH ₃	–	COOEt 61
	10)	Cl	Cl	CH ₃	–	COOEt 224
	11)	H	H	C ₂ H ₅	–	COOEt 141–143
	12)	COOEt	H	CH ₃	–	COOC ₂ H ₅ 158–160
30	13)	CF ₃	H	i-C ₃ H ₇	–	COOEt 98–103
	14)	CF ₃	Cl	C ₂ H ₅	–	COOEt 196–198
	15)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	–	COOEt 154–158
35	16)	Cl	Cl	E	–	COOMe 197–200
	17)	CF ₃	H	E	–	COOMe 209–212
	18)	NO ₂	H	CH ₃	–	COOEt 114–117
40	19)	CF ₃	Cl	H	–	COOMe 237–241
	20)	CF ₃	H	CH ₃	–CH ₂ –CH ₂ –	COOMe 99–103
	21)	F	Br	CH ₃	–	COOEt 172–174
	22)	Br	CH ₃	CH ₃	–	COOEt 204–206
45	23)	Br	H	CH ₃	–	COOEt 190–195
	24)	t-Bu	H	CH ₃	–	COOEt 143–144
	25)	Cl	(6-Cl)	CH ₃	–	COOEt 189–190
	26)	i-Bu	H	CH ₃	–	COOEt 143–145
50	27)	CH ₃ CONH	H	CH ₃	–	COOEt 100–103
	28)	CF ₃ O	H	CH ₃	–	COOEt 157–160
	29)	CF ₃	H	C ₆ H ₅	–	COOEt 273–275
55	30)	(CH ₃) ₂ NSO ₂ H	H	CH ₃	–	COOEt 248–250
	31)	NO ₂	H	CH ₃	–CH ₂ –CH ₂ –	COOEt 163–164
	32)	CF ₃	Cl	CH ₃	–CH ₂ –CH ₂ –	COOEt 128–129
	33)	CF ₃	H	C ₆ H ₅	–CH ₂ –CH ₂ –	COOEt 114–116
60	34)	CF ₃	Cl	H	–CH ₂ –	COOEt 151–152
	35)	H	Cl	CH ₃	–CH ₂ –CH ₂ –	COOEt 112–113

B. Herstellung der Endprodukte

65

Umsetzung von 1-(2-Aminophenyl)-imidazolen mit Carbonyldiimidazol

Beispiele 1

4,5-Dihydro-1-methyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäureethylester

3,5 g (0,143 Mol) 1-(2-Aminophenyl)-4-carbethoxy-5-methylimidazol (0,154 Mol) Carbonyldiimidazol wurden unter Röhren in 50 ml 1,2-Dichlorbenzol 1,5 h zum Sieden erhitzt.

Nach dem Abkühlen wurde der Festkörper abgesaugt, mit Aceton gewaschen und das Produkt aus DMF umkristallisiert.

Ausbeute: 3,0 g (77% d.Th.)

$C_{14}H_{13}N_3O_3$, MG 271, Fp. > 300°C.

Analog wurden erhalten:

2,4,5-Dihydro-1,8-dimethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäureethylester	10
$C_{15}H_{15}N_3O_3$, MG 285, Fp. 255–257°C.	
3,4,5-Dihydro-8-fluor-1-methyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäureethylester	
$C_{14}H_{12}FN_3O_3$, MG 289, Fp. 255–257°C.	
4,4,5-Dihydro-1-methyl-7-trifluoromethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäureethylester	15
$C_{15}H_{12}F_3N_3O_3$, MG 339, Fp. 270–271°C.	
5,4,5-Dihydro-8-isobutoxyl-1-methyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäureethylester	
$C_{18}H_{21}N_3O_4$, MG 343, Fp. 190–195°C.	
6,4,5-Dihydro-7-chlor-1-methyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäureethylester	
$C_{14}H_{11}ClN_3O_3$, MG 305, Fp. 277–279°C.	20
7,4,5-Dihydro-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-essigsäureethylester	
$C_{14}H_{13}N_3O_3$, MG 271, Fp. 265–270°C.	
8,4,5-Dihydro-1-ethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäuremethylester	
$C_{14}H_{15}N_3O_3$, MG 271, Fp. 264–266°C.	
9,4,5-Dihydro-2-acetyl-7-chlor-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin	25
$C_{12}H_9ClN_3O_3$, MG 261, Fp. > 320°C.	
10,4,5-Dihydro-1-methyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2,7-dicarbonsäure-diethylester	
$C_{17}H_{17}N_3O_4$, MG 343, Fp. 295–300°C.	
11,4,5-Dihydro-8-chlor-1-methyl-7-trifluoromethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäureethylester	30
$C_{15}H_{11}ClF_3N_3O_3$, MG 373, Fp. 310–315°C.	
12,4,5-Dihydro-1-isobutyl-7-trifluoromethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäureethylester	
$C_{17}H_{16}F_3N_3O_3$, MG 367, Fp. 215–220°C.	
13,4,5-Dihydro-1-methyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-acrylsäuremethylester	
$C_{15}H_{13}N_3O_3$, MG 283 Fp. > 300°C.	
14,4,5-Dihydro-7,8-dichlor-1-methyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäureethylester	35
$C_{14}H_{11}Cl_2N_3O_3$, MG 340, Fp. 285°C (Z).	
15,4,5-Dihydro-1-methyl-7-trifluoromethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-acrylsäureethylester	
$C_{17}H_{14}F_3N_3O_3$, MG 365, Fp. > 280°C.	
16,4,5-Dihydro-8-chlor-1-ethyl-7-trifluoromethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäureethylester	
$C_{15}H_{11}ClF_3N_3O_3$, MG 373, Fp. 304–308°C.	40
17,4,5-Dihydro-1-methyl-7-nitro-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäureethylester	
$C_{14}H_{12}N_3O_4$, MG 316, Fp. > 300°C.	
18,4,5-Dihydro-1-methyl-7-trifluoromethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-propionsäuremethylester	
$C_{16}H_{14}F_3N_3O_3$, MG 353, Fp. 203–206°C.	
19,4,5-Dihydro-8-chlor-7-trifluoromethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäuremethylester	45
$C_{15}H_{12}ClF_3N_3O_3$, MG 345, Fp. 270–280°C.	
20,4,5-Dihydro-7-trifluoromethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäuremethylester	
$C_{13}H_9F_3N_3O_3$, MG 311, Fp. 281–283°C.	
21,4,5-Dihydro-8-brom-7-fluor-1-methyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäureethylester	
$C_{14}H_9BrF_3N_3O_3$, MG 368, Fp. 298–300°C.	50
22,4,5-Dihydro-7-isobutyl-1-methyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäureethylester	
$C_{18}H_{15}N_3O_3$, MG 327, Fp. 270–273°C.	
23,4,5-Dihydro-7-acetamido-1-methyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäureethylester	
$C_{16}H_{16}N_4O_4$, MG 328, Fp. > 300°C	
24,4,5-Dihydro-7-bromo-1-methyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäureethylester	55
$C_{14}H_9BrN_3O_3$, MG 350, Fp. > 300°C.	
25,4,5-Dihydro-1-methyl-7-trifluoromethoxy-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäureethylester	
$C_{15}H_{12}F_3N_3O_3$, MG 355, Fp. > 300°C.	
26,4,5-Dihydro-1-phenyl-7-trifluoromethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäureethylester	
$C_{20}H_{14}F_3N_3O_3$, MG 401, Fp. 292–295°C.	
27,4,5-Dihydro-8-chlor-1-methyl-7-trifluoromethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-propionsäureethylester	
$C_{17}H_9ClF_3N_3O_3$, MG 402, Fp. 233–235°C.	60
28,4,5-Dihydro-8-chlor-1-methyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-propionsäureethylester	
$C_{16}H_9ClN_3O_3$, MG 334, Fp. 291–293°C.	
29,4,5-Dihydro-8-chlor-7-trifluoromethyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-essigsäureethylester	
$C_{15}H_9ClF_3N_3O_3$, MG 330, Fp. > 300°C.	65
30,4,5-Dihydro-7-dimethylaminosulfonyl-1-methyl-4-oxo-imidazol[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäureethylester	
$C_{16}H_{16}N_4O_5S$, MG 378, Fp. > 300°C.	

31. 4,5-Dihydro-1-methyl-7-nitro-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-propionsäureethylester
 $C_{16}H_{16}N_4O_5$, MG 344, Fp. 250–255°C.
 32. 4,5-Dihydro-1-phenoxy-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-propionsäureethylester
 $C_{22}H_{18}F_3N_2O_3$, MG 429, Fp. 192–193°C.
 33. 4,5-Dihydro-1,7,8-trimethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäureethylester
 $C_{16}H_{17}N_3O_3$, MG 300, Fp. > 300°C.
 34. 4,5-Dihydro-7-*t*-butyl-1-methyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäureethylester
 $C_{18}H_{21}N_3O_3$, MG 327, Fp. 184–185°C.
 35. 4,5-Dihydro-7,9-dichlor-1-methyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäureethylester
 $C_{14}H_{11}Cl_2N_3O_3$, MG 340, Fp. 261–267°C.

Hydrolyse von Imidazolochinoxalin-carbonestern

Beispiel 36

15 4,5-Dihydro-1-methyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure

29 g (0,107 Mol) des gemäß Beispiel 1 erhaltenen Esters wurden mit 500 ml 2-N-Natronlauge und 300 ml Ethanol 1 h bei 80°C geführt. Nach dem Abkühlen wurde mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und das Produkt abgesaugt. Es wurde aus DMF umkristallisiert.
 20 Ausbeute: 23 g (88% d. Th.)
 $C_{12}H_9N_3O_3$, MG 243, Fp. > 300°C.
 Auf analog Weise wurden erhalten:

25 37. 4,5-Dihydro-1,8-dimethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure
 $C_{13}H_{11}N_3O_3$, MG 257, Fp. > 300°C.
 38. 4,5-Dihydro-8-fluor-1-methyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure
 $C_{12}H_8FN_3O_3$, MG 261, Fp. > 300°C.
 39. 4,5-Dihydro-1-methyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure
 $C_{13}H_8F_3N_3O$, MG 311, Fp. > 300°C.
 40. 4,5-Dihydro-8-isobutoxyl-1-methyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure
 $C_{16}H_{17}N_3O_4$, MG 315, Fp. 270–275°C.
 41. 4,5-Dihydro-1-ethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure
 $C_{13}H_{11}N_3O_3$, MG 257, Fp 335–340°C.
 35 42. 4,5-Dihydro-7-chlor-1-methyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure
 $C_{12}H_8ClN_3O_3$, MG 277, Fp. > 320°C.
 43. 4,5-Dihydro-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-essigsäure
 $C_{12}H_9N_3O_3$, MG 243, Fp. 320–325°C.
 44. 4,5-Dihydro-8-chlor-1-methyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure
 $C_{13}H_8ClF_3N_3O_3$, MG 345, Fp. > 300°C.
 45. 4,5-Dihydro-1-isopropyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure
 $C_{15}H_{12}F_3N_3O_3$, MG 339, Fp. 245–250°C.
 46. 4,5-Dihydro-1-methyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-acrylsäure
 $C_{14}H_{11}N_3O_3$, MG 269, Fp. > 300°C.
 47. 4,5-Dihydro-7,8-dichlor-1-methyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure
 $C_{12}H_8Cl_2N_3O_3$, MG 312, Fp. > 300°C.
 48. 4,5-Dihydro-1-methyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-acrylsäure
 $C_{15}H_{10}F_3N_3O_3$, MG 337, Fp. > 320°C.
 49. 4,5-Dihydro-8-chlor-1-ethyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure
 $C_{14}H_9ClF_3N_3O_3$, MG 359, Fp. > 300°C.
 50. 4,5-Dihydro-1-methyl-7-nitro-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure
 $C_{12}H_9N_4O_5$, MG 288, Fp. > 300°C.
 51. 4,5-Dihydro-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure
 $C_{12}H_6F_3N_3O_3$, MG 297, Fp. > 300°C.
 55 52. 4,5-Dihydro-1-methyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-propionsäure
 $C_{15}H_{11}F_3N_3O_3$, MG 339, Fp. > 300°C.
 53. 4,5-Dihydro-1,7,8-trimethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure
 $C_{14}H_{17}N_3O_3$, MG 271, Fp. > 300°C.
 54. 4,5-Dihydro-7-bromo-1-methyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure
 $C_{12}H_8BrN_3O_3$, MG 322, Fp. > 300°C.
 55. 4,5-Dihydro-8-bromo-7-fluor-1-methyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure
 $C_{12}H_7BrFN_3O_3$, MG 340, Fp. > 300°C.
 56. 4,5-Dihydro-8-chlor-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure
 $C_{12}H_8ClF_3N_3O_3$, MG 317, Fp. > 300°C.
 65 57. 4,5-Dihydro-7-*t*-butyl-1-methyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure
 $C_{16}H_{17}N_3O_3$, MG 299, Fp. > 300°C.
 58. 4,5-Dihydro-7,9-dichlor-1-methyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure
 $C_{12}H_7Cl_2N_3O_3$, MG 312, Fp. > 300°C.

59. 4,5-Dihydro-7-isobutyl-1-methyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₃ , MG 299, Fp. 256–259°C.	
60. 4,5-Dihydro-7-acetamido-1-methyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O ₄ , MG 300, Fp. > 350°C.	
61. 4,5-Dihydro-1-methyl-7-trifluormethoxy-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure C ₁₃ H ₉ F ₃ N ₃ O ₄ , MG 327, Fp. > 300°C.	5
62. 4,5-Dihydro-1-phenyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure C ₁₈ H ₁₀ F ₃ N ₃ O ₄ , MG 327, Fp. > 300°C.	
63. 4,5-Dihydro-1-methyl-8-nitro-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure C ₁₃ H ₇ F ₃ N ₃ O ₅ , MG 356, Fp. > 300°C.	
64. 4,5-Dihydro-7-(dimethylaminosulfonyl)-1-methyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O ₅ S, MG 350, > 300°C.	10
65. 4,5-Dihydro-1-methyl-8-nitro-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-propionsäure C ₁₅ H ₁₁ F ₃ N ₃ O ₅ , MG 384, Fp. > 300°C.	
66. 4,5-Dihydro-1-methyl-8-nitro-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-propionsäure C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O ₅ , MG 316, Fp. > 300°C.	15
67. 4,5-Dihydro-8-chlor-1-methyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-propionsäure C ₁₅ H ₁₁ ClF ₃ N ₃ O ₄ , MG 373, Fp. > 300°C.	
68. 4,5-Dihydro-1-phenyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-propionsäure C ₂₀ CH ₁₁ F ₃ N ₃ O ₄ , MG 401, Fp. 275–279°C.	20
69. 4,5-Dihydro-8-chlor-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-essigsäure C ₁₃ H ₉ ClF ₃ N ₃ O ₃ , MG 345, Fp. > 300°C.	
70. 4,5-Dihydro-8-chlor-1-methyl-7-nitro-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-propionsäure C ₁₄ H ₁₁ ClN ₄ O ₅ , MG 351, Fp. > 300°C.	
71. 4,5-Dihydro-8-chlor-1-methyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-propionsäure C ₁₄ H ₁₂ ClN ₃ O ₃ , MG 306, Fp. > 300°C.	25

Reduktion von Estern

Beispiel 72

4,5-Dihydro-2-hydroxymethyl-1-methyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin

30

37 g (0,01 Mol) des nach Beispiel 4 erhaltenen 4,5-Dihydro-1-methyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure-ethesters wurden mit 3,65 g Lithiumborhydrid in 500 g trockenem Tetrahydrofuran 48 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend weitere 5 h zum Sieden erhitzt.

Nach Zugabe von 100 ml 2-N-Salzsäure zu der erkalteten Reaktionsmischung (Gasentwicklung!) wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, 300 ml Wasser zugefügt und das Produkt abgesaugt. Es wurde aus Dimethylformamid umkristallisiert.

Ausbeute: 26 g (78% d. Th.)

C₁₃H₉OF₃N₃O₂, MG 297, Fp. > 300°C.

40

In analoger Weise wurden erhalten:

73. 4,5-Dihydro-1,7-dimethyl-2-hydroxymethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin
C₁₃H₁₃N₃O₂, MG 243, Fp. > 300°C.

45

74. 4,5-Dihydro-2-hydroxymethyl-1-methyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin

C₁₂H₁₁N₃O₂, MG 229, Fp. 231–233°C.

75. 4,5-Dihydro-7-chlor-2-hydroxymethyl-1-methyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin

C₁₂H₁₀ClN₃O₂, MG 263, Fp. > 300°C.

Oxidation von Hydroxyalkylverbindungen zu Aldehyden

50

Beispiel 76

4,5-Dihydro-1-methyl-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbaldehyd

55

20,0 g (0,067 Mol) des nach Beispiel 72 erhaltenen 4,5-Dihydro-2-hydroxymethyl-1-methyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin wurden mit 58 g aktiviertem Mangandioxid (0,67 Mol) in 500 ml Dimethylformamid 2 h bei 100°C gerührt.

Die heiß filtrierte Lösung wurde anschließend im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit Ether angerührt und abgesaugt.

Man erhielt: 17 g (85% d. Th.)

C₁₂H₉F₃N₃O₂, MG 215, Fp. > 300°C.

Analog wurde erhalten:

77. 4,5-Dihydro-1-methyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-3-carbaldehyd

65

C₁₂H₉N₃O₂, MG 227, Fp. > 300°C.

Herstellung von Oximen und Oximethern

Beispiel 78

5 4,5-Dihydro-2-hydro-iminomethyl-1-methyl-7-trifluormethyl-4-oxoimidazolo[1,2-a]chinoxalin

10,0 g (0,0037 Mol) des nach Beispiel 76 erhaltenen 4,5-Dihydro-1-methyl-7-trifluor-methyl-4-oxo-imidazo-
lo[1,2-a]chinoxalin-2-carbaldehyds wurden zusammen mit 0,47 g (0,0057 Mol) Hydroxylaminhydrochlorid, 0,6 g
Natriumacetat, 10 ml Wasser und 12,5 ml Ethanol 5 h unter Röhren zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen wurde
der Niederschlag abgesaugt und mit Ethanol, Wasser und wenig Aceton gewaschen.
Man erhielt 0,5 g (48% d. Th.)
 $C_{13}H_9F_3N_2O_2$, MG 310, Fp. 320–322°C.
In analoger Weise wurden hergestellt:

15 79,4,5-Dihydro-2-hydroximinoimethyl-1-methyl-4-hoxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin
 $C_{12}H_9N_2O_2$, MG 242, Fp. 315–320°C.
In prinzipiell ähnlicher Weise, unter Verwendung von Hydroxylamin-O-methyl oder -O-ethyl-ether-Hydrochlorid und den entsprechenden Aldehyden wurden hergestellt:
80,4,5-Dihydro-2-methoximinoimethyl-1-methyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin
 $C_{13}H_9N_2O_2$, MG 256, Fp. > 320°C.
81,4,5-Dihydro-2-methoximinoimethyl-1-methyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin
 $C_{14}H_9F_3N_2O_2$, MG 324, Fp. 299–303°C.
82,4,5-Dihydro-2-ethoximinoimethyl-1-methyl-imidazolo[1,2-a]chinoxalin
 $C_{14}H_9N_2O_2$, MG 270, Fp. 315–316°C.
25 83,4,5-Dihydro-2-ethoximinoimethyl-1-methyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin
 $C_{15}H_{11}F_3N_2O_2$, MG 338, Fp. 292–295°C.

Herstellung von Nitrilen

30 Beispiel 84

4,5-Dihydro-1-methyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäurenitril

1,5 g (0,005 Mol) des in Beispiel 78 beschriebenen Oxims wurden mit 20 ml Acetanhydrid 5 h zum Sieden unter
Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde der Ansatz auf Soda-Lösung gegeben, abgesaugt und das Rohprodukt mit
Methylenchlorid und Methanol umgelöst.
Man erhielt 0,7 g (50% d. Th.)
 $C_{13}H_7F_3N_3O$, MG 278, Fp. > 300°C.

40 Herstellung von Tetrazol-Verbindungen

Beispiel 85

45 4,5-Dihydro-1-methyl-2-(5-tetrazolyl)-7-trifluormethyl-4-oxoimidazolo[1,2-a]chinoxalin

1,15 g (0,004 Mol) des beschriebenen Nitrils wurden mit 0,45 g Natriumazid (0,007 Mol) und 0,4 g Ammonium-
chlorid in 30 ml Dimethylformamid 16 h zum Sieden unter Rückfluß erhitzt.
Anschließend wurde der Ansatz mit Wasser versetzt, abgesaugt, der Rückstand mit Aceton gewaschen und
wiederum abgesaugt.
Man erhielt 0,5 g (37% d. Th.)
 $C_{13}H_8F_3N_5O$, MG 335, Fp. > 300°C.

Beispiel 86

55 4,5-Dihydro-1-methyl-7-trifluormethyl-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure-(5-tetrazolyl)amid

2,0 g (0,006 Mol) der nach Beispiel 41 erhaltenen Säure wurde mit 3,9 g (0,024 Mol) Carboxydiimidazol in
30 ml Dimethylformamid 2 h bei 80°C vorbehandelt; anschließend wurde eine Lösung von 0,6 g (0,006 Mol)
wasserfreiem 5-Aminotetrazol in 10 ml Dimethylformamid zugegeben und weitere 5 h unter Röhren auf 80°C
erwärmt. Zur Aufarbeitung wurde abgesaugt, das Filtrat auf Eis gegeben, angesäuert, der Niederschlag abge-
saugt und das so erhaltene Produkt aus Dimethylformamid mit 2% Wasser umkristallisiert.
Ausbeute 0,8 g (ca. 30% d. Th.)
 $C_{14}H_9F_3N_6O_2$, MG 378, Fp. > 300°C.

65 Herstellung von Nitroverbindungen

Beispiel 87

4,5-Dihydro-1-methyl-8-nitro-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure

2,5 g (0,01 Mol) der nach Beispiel 39 gewonnenen 4,5-Dihydro-1-methyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure wurden im Verlauf von 15 min portionsweise zu 25 ml Salpetersäure der Dichte 1,50 bei 0° – 5°C unter Röhren zugegeben und anschließend noch 1 h nachgeführt. Anschließend wurde der Ansatz auf Eis gegeben und das ausfallende Produkt mit Wasser und Aceton gewaschen. Ausbeute: 2,3 g (82% d. Th.)
 $C_{12}H_{10}N_4O_5$, MG 288, Fp. > 320°C.

5

Beispiel 88

88. 4,5-Dihydro-1-methyl-8-nitro-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäureethylester

5 g (0,015 Mol) 4,5-Dihydro-1-methyl-7-trifluormethyl-4-oxoimidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäureethylester, hergestellt nach Beispiel 4, wurden in 50 ml konzentrierter Schwefelsäure gelöst und bei Raumtemperatur mit 1,8 g Kaliumnitrat portionsweise versetzt. Nach 24 h Röhren bei Raumtemperatur wurde noch 2 h auf 60°C erwärmt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz auf Eis gegeben und das ausgefallene Produkt abgesaugt, das anschließend noch mit Methylchlorid gewaschen wurde. Ausbeute 4,1 g (73% d. Th.)
 $C_{15}H_{11}F_3NaO_5$, MG 384 Fp. 284 – 286°C.

10

15

20

Beispiel 89

In ähnlicher Weise wurde durch Nitrierung von 4,5-Dihydro-1-methyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-propionsäuremethylester (hergestellt gemäß Beispiel 18) 4,5-Dihydro-1-methyl-8-nitro-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-propionsäuremethylester erhalten.
 $C_{16}H_{13}F_3NaO_5$, MG 398, Fp. 246 – 250°C

25

und aus 4,5-Dihydro-8-chlor-1-methyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-propionsäureethylester (erhalten gemäß Beispiel 28)

30

90. 4,5-Dihydro-8-chlor-1-methyl-7-nitro-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-propionsäureethylester erhalten:
 $C_{16}H_{15}ClN_4O_5$, MG 379, Fp. 172 – 174°C.

Reduktion/Hydrierung von Nitroverbindungen

35

Beispiel 91

4,5-Dihydro-8-amino-1-methyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure

40

1,7 g 4,5-Dihydro-1-methyl-8-nitro-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure (hergestellt nach Beispiel 88) (0,005 Mol) wurden in Eisessig/Methanol als Lösungsmittel gelöst und unter Verwendung von 1,5 Pd-C-Katalysator (10% Pd) bei Raumtemperatur und 25°C hydriert.

Nach dem üblichen Aufarbeiten wurden 11,2 g (68% d. Th.) Amino-Verbindung erhalten.

$C_{12}H_{10}N_4O_3$, Mg 295, Fp. > 340°C.

45

Beispiele für pharmazeutische Zubereitungen

Beispiel A

50

Auf einer Tablettenpresse werden in üblicher Weise Tabletten folgender Zusammensetzung gepreßt:

40 mg 4,5-Dihydro-1-methyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure

120 mg Maissstärke

13,5 mg Gelatine

45 mg Milchzucker

55

2,25 mg Aerosil® (chemisch reine Kieselsäure in submikroskopisch feiner Verteilung)

6,75 mg Kartoffelstärke (als 6%iger Kleister)

Beispiel B

60

In üblicher Weise werden Dragees folgender Zusammensetzung hergestellt:

20 mg 4,5-Dihydro-1-methyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure

60 mg Kermasse

60 mg Verzuckerungsmasse

65

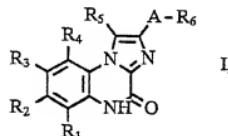
Die Kermasse besteht aus 9 Teilen Maissstärke, 3 Teilen Milchzucker und 1 Teil Luviskol® VA 64 (Vinylpyrrolidin-Vinylacetat-Mischcopolymerat 60 : 40, vgl. Pharm. Ind. 1962, 586). Die Verzuckerungsmasse besteht aus 5 Teilen Rohrzucker, 2 Teilen Maissstärke, 2 Teilen Calciumcarbonat und 1 Teil Talk. Die so hergestellten Dragees werden anschließend mit einem magensaftresistenten Überzug versehen.

Beispiel C

10 g 4,5-Dihydro-1-methyl-7-trifluoromethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure werden in 5000 ml Wasser unter Zusatz von NaCl gelöst und mit 0,1 N NaOH auf pH 6,0 eingestellt, so daß eine 5 blutisotonische Lösung entsteht. Jeweils 5 ml dieser Lösung werden in Ampullen gefüllt und sterilisiert.

Patentansprüche

1. Imidazolo[1,2-a]chinoxalinone der Formel I,



worin

A eine gesättigte oder ungesättigte Alkyengruppe mit 1–5 C-Atomen oder eine Bindung ist,
 R₁ eine Aldehydgruppe oder eine Carboxylgruppe, die in Form ihres Salzes mit einem physiologisch verträglichen Amin- oder Metallkationen vorliegen kann, den Rest COOR₂, wobei R₂ einen C₁–C₆-Alkylrest, eine Cycloalkylgruppe mit 3–8 C-Atomen im Ring, einen Benzylrest, einen der Reste -(CH₂)_n–OR₃, in denen n für die Zahl 2–4 und R₃ für eine C₁–C₃-Alkylgruppe stehen, eine C₁–C₄-Hydroxyalkyl-, C₁–C₄-Alkylcarbonyl-, Nitril-, Tetrazolyl-, Carbonylamino-, Tetrazol-, eine Aldoxim-, eine C₁–C₃-Alkoxyaldehydm-, oder eine gegebenenfalls substituierte Carbamoylgruppe darstellt; bedeutet und
 R₁–R₂ die gleich oder verschiedenen sind und Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatome, Trifluormethyl-, Trifluormethoxy-, Cyan-, Nitro-, Amino-, C₁–C₃-Alkyl-, C₁–C₃-Alkoxy-, Mono- oder Dialkylamino-, C₁–C₆-Alkylthio-, C₁–C₆-Alkylsulfeny-, C₁–C₆-Alkylsulfonyl-, Aminosulfonyl-, Di-C₁–C₆-alkylamino-sulfonyl- oder C₁–C₄-Alkoxycarbonylgruppen bedeuten.

R₂ ein Wasserstoffatom, eine C₁–C₃-Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls durch Chlor, Fluor, Trifluormethyl- oder C₁–C₄-Alkyl substituierte Phenygruppe bedeutet,
 wobei jedoch nicht gleichzeitig

A eine Bindung,
 R₂ eine Carboxyl-, Ethoxycarbonyl-, Hydroxymethyl-, Aldehyd-, Tetrazolyl-, Carbonsäureamid- oder 5-Aminotetrazolylgruppe,
 R₁, R₂ Wasserstoffatom und

R₂ und R₃ identisch und Chlor- oder Bromatome in der 7- und 8-Stellung sein können.

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, worin R₂ ein Chlor- oder Bromatom, eine Trifluormethyl-, Trifluormethoxy-, oder Nitrogruppe bedeutet; R₃ ein Wasserstoff- oder Chloratorm oder eine Nitrogruppe ist, R₄ ein Wasserstoff- oder Chloratorm darstellt; R₅ eine Methyl-, Ethyl- oder Phenylgruppe ist; A eine Bindung, eine Vinyl- oder Ethylengruppe darstellt und R₆ eine Carbonsäure- oder Estergruppe bedeutet.

3. Verbindungen gemäß Anspruch 1, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

- a. 4,5-Dihydro-1-7-chlor-methyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure
- b. 4,5-Dihydro-1-methyl-7-nitro-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure
- c. 4,5-Dihydro-1-methyl-7-trifluoromethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure
- d. 4,5-Dihydro-7,8-dichlor-1-methyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure
- e. 4,5-Dihydro-8-chlor-1-methyl-7-trifluoromethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure
- f. 4,5-Dihydro-8-chlor-1-isopropyl-trifluoromethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure
- g. 4,3-Dihydro-1-8-chlor-methyl-7-trifluoromethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure-ethylester
- h. 4,5-Dihydro-1-methyl-7-trifluoromethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure
- i. 4,5-Dihydro-1-isopropyl-7-trifluoromethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure
- j. 4,5-Dihydro-1-methyl-7-trifluoromethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-acrylsäure
- k. 4,5-Dihydro-8-chlor-1-ethyl-7-trifluoromethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure-ethylester
- l. 4,5-Dihydro-8-chlor-1-ethyl-7-trifluoromethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure
- m. 4,5-Dihydro-1-methyl-7-trifluoromethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-propionsäure
- n. 4,5-Dihydro-8-chlor-7-trifluoromethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure
- o. 4,5-Dihydro-1-phenyl-7-trifluoromethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure-ethylester
- p. 4,5-Dihydro-1-phenyl-7-trifluoromethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure
- q. 4,5-Dihydro-1-methyl-7-trifluoromethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure-ethylester
- r. 4,5-Dihydro-1-methyl-8-nitro-7-trifluoromethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-carbonsäure
- s. 4,5-Dihydro-1-methyl-8-nitro-7-trifluoromethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-propionsäure-ethylester

t. 4,5-Dihydro-1-methyl-8-nitro-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-propionsäure
 u. 4,5-Dihydro-1-methyl-7-nitro-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-propionsäure
 v. 4,5-Dihydro-8-chlor-1-methyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-propionsäure-
 hylester
 w. 4,5-Dihydro-8-chlor-1-methyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-propionsäure
 x. 4,5-Dihydro-1-phenyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-propionsäure
 y. 4,5-Dihydro-8-chlor-1-methyl-7-trifluormethyl-4-oxo-imidazolo[1,2-a]chinoxalin-2-propionsäure-
 hylester
 4. Arzneimittel, enthaltend Verbindungen der Formel I oder deren therapeutisch verträgliche Salze.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -